

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-41071

(43) 公開日 平成6年(1994)2月15日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 209/14		9283-4C		
401/06	2 0 9	8829-4C		
401/12	2 0 9	8829-4C		
401/14	2 0 7	8829-4C		
403/12	2 0 9	8829-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全9頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-226921

(22) 出願日 平成3年(1991)9月6日

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 池本 知之

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 堀口 亜生代

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 川島 豊

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(74) 代理人 弁理士 北川 富造

最終頁に続く

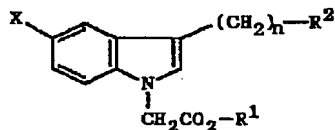
(54) 【発明の名称】 インドール酢酸エステル誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

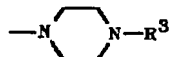
その他を示す。】。

【目的】 5HT1A受容体を刺激することにより抗不安作用または降圧作用を示す化合物を提供する。

【構成】 式、



で表されるインドール酢酸エステル誘導体およびその薬学的に妥当な酸付加塩 [ただし、式中、R<sup>1</sup>は炭素数1~8のアルキル基を示し、Xは水素原子または炭素数1~3のアルコキシ基を示し、nは2~4の整数を示し、R<sup>2</sup>は式

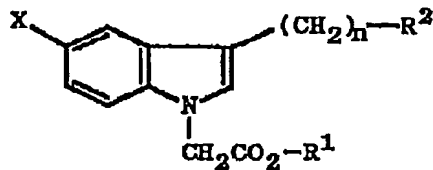


(式中、R<sup>3</sup>は水素原子、(置換)フェニル基、(置換)2-ピリジル基、(ハロ置換)2-ピリミジル基(ハロ置換)ベンゾイル基等を示す。)で表される基、

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

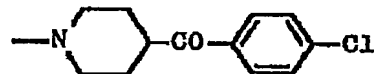
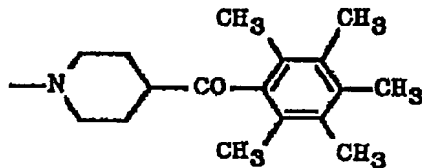
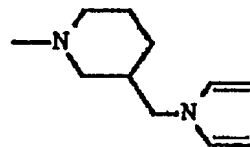
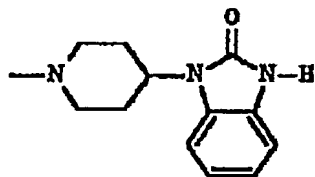
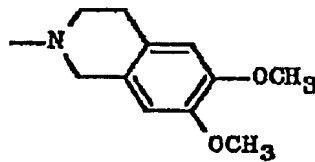
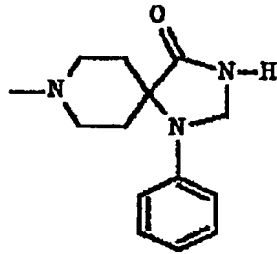
【化1】



\*で表されるインドール酢酸エステル誘導体およびその薬学的に妥当な酸付加塩（ただし、化1中、R<sup>1</sup>は炭素数1～8のアルキル基を示し、Xは水素原子または炭素数1～3のアルコキシ基を示し、nは2～4の整数を示し、R<sup>2</sup>は下記の基のいずれかを示すか、

【化2】

\*



または基

【化3】



を示す。ただし、化3中、R<sup>3</sup>は水素原子、「ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数2～4のアルカノイル基、ベンゾイル基、1-ピペリジル基、トリフルオロメチル基およびニトロ基」から選ばれる基の1～2個で置換されていてもよいフェニル基、「ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基およびトリフルオロメチル基」から選ばれる基の1～2個で置換されていてもよい2-ピリジル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい2-ピリミジル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾイル基、ニトロ基で置換されていてもよい2-ピリミジル基または炭素数2～6のアルコシカルボニル基を示す。）。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、セロトニン（5HT）1A受容体を刺激することにより抗不安作用または降圧作用を有する1-インドール酢酸誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】セロトニン（5HT）は脳における主要な神経伝達物質であり、5HT1A、5HT2、5HT3などのセロトニン受容体が知られ、それらに拮抗あるいはそれらを刺激する薬物が研究されている。このうち、5HT1A受容体を刺激する化合物は抗不安薬、降圧薬としての可能性が期待されている。現在、抗不安薬はベンゾジアゼピン系薬剤が主流であるが、過度の鎮静、記憶障害、多幸感、精神依存性などの副作用が社会問題となっている。その過程において、前記の副作用がない5HT1A受容体を刺激することにより作用を発現する抗不安薬が注目を浴びてきた。5HT1Aを刺激する抗不安薬としてブスピロンが知られている。一方、セロトニン系降圧薬は従来の薬剤の副作用である起立性低  
50 血圧が出ない可能性が有るなどの特徴があり、ウラビジ

3

ル、フレシノキサン、インドレネートが知られている。これらの背景の下に5HT<sub>1A</sub>受容体に親和性を示す化合物の研究が進められている。

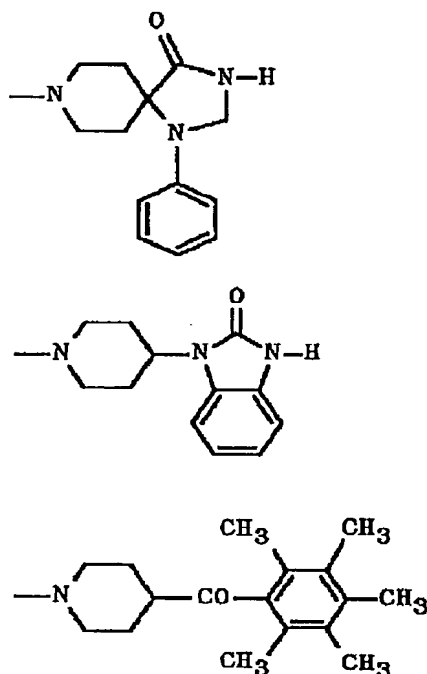
【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、5HT<sub>1A</sub>受容体を刺激することにより抗不安作用または降圧作用を示す化合物を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは前記課題を達成するために鋭意研究を進めた結果、ある種の1-インドール酢酸誘導体が5HT<sub>1A</sub>受容体を選択的に刺激することを見だし、本発明を完成した。すなわち、本発明は式

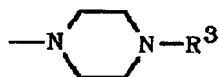
【0005】



【0008】または基

【0009】

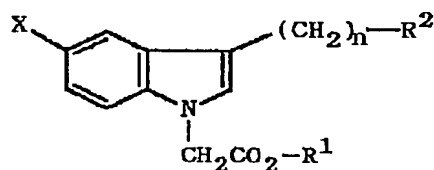
【化6】



【0010】を示す。ただし、化6中、R<sup>3</sup>は水素原子、「ハロゲン原子、炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基、炭素数2~4のアルカノイル基、ベンゾイル基、1-ピペリジル基、トリフルオロメチル基およびニトロ基」から選ばれる基の1~2個で置換されていてもよいフェニル基、「ハロゲン原子、炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基およびトリフルオロメチル基」から選ばれる基の1~2個

4

\*【化4】

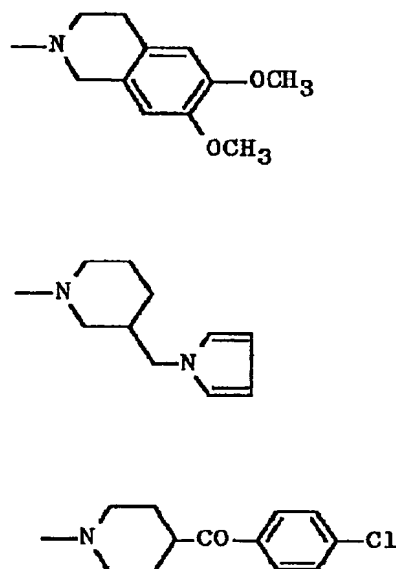


【0006】で表されるインドール酢酸エステル誘導体およびその薬学的に妥当な酸付加塩（ただし、化4中、R<sup>1</sup>は炭素数1~8のアルキル基を示し、Xは水素原子または炭素数1~3のアルコキシ基を示し、nは2~4の整数を示し、R<sup>2</sup>は下記の基のいずれかを示すか、

【0007】

\*

【化5】



で置換されていてもよい2-ピリジル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい2-ピリミジル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾイル基、ニトロ基で置換されていてもよい2-ピリミジル基または炭素数2~6のアルコシカルボニル基を示す。)

40

【0011】本発明においてアルキル基とは、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基、ヘキシル基などの直鎖または枝別れしたアルキル基をいう。アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基などの直鎖または枝別れしたアルコキシ基をいう。アルカノイル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基などの直鎖または枝別れしたアルカノイル基をいう。アルコシカルボニル基とは、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基などの直

5

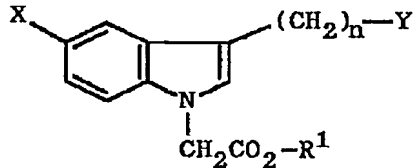
鎖または枝別れしたアルキル基を有するアルコキシカルボニル基をいう。また、 $R^3$ で定義されるフェニル基および2-ピリジル基の置換基が2個である場合、当該置換基は同一であっても異なってもよい。

【0012】酸付加塩とは、無機酸または有機酸が付加した塩を示す。この場合使用する無機酸または有機酸には特に制限はないが、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、アスコルビン酸、サリチル酸、乳酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸が挙げられる。

【0013】本発明の化合物は、たとえば下記方法に従って製造される。すなわち、式

【0014】

【化7】



【0015】(化7中、Yはハロゲン原子またはメタンスルホニルオキシ基であり、 $R^1$ 、Xおよびnは前記と同意義である。)で表されるインドール誘導体と $H-R^2$ (式中、 $R^2$ は前記と同意義である。)で表される化合物を反応させることにより得ることができる。

【0016】反応は、ニトリル系溶媒(たとえばアセトニトリルなど)、ハロゲン系溶媒(たとえばジクロロメタン、クロロホルムなど)など中、塩基(たとえば炭酸カリウム、トリエチルアミンなど)存在下、0~100℃で攪拌することにより行われる。反応時間は、10分間~48時間である。

【0017】また、 $R^3$ が水素原子である本発明化合物は、 $R^3$ が炭素数2~6のアルコキシカルボニル基である本発明化合物をアルコール系溶媒(たとえばメタノール、エタノールなど)中、酸(たとえば塩酸、トリフルオロ酢酸など)と0~100℃で1分間~1時間反応することにより得ることもできる。

【0018】さらに、ここで得られた $R^3$ が水素原子である本発明化合物をハロゲン系溶媒(たとえばジクロロメタン、クロロホルムなど)、ベンゼン系溶媒(たとえばベンゼン、トルエンなど)など中、塩基(たとえば炭酸カリウム、トリエチルアミンなど)存在下、またはピリジン系溶媒(たとえばピリジンなど)中で、式 $X'-R^4$ (式中、 $R^4$ は $R^3$ で示されるハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾイル基であり、 $X'$ は任意のハロゲン原子である。)で表される化合物と反応させることにより、 $R^3$ がハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾイル基である本発明化合物を得ることができる。本反応における反応温度は-10℃~室温であり、反応時

6

間は10分間~10時間である。また、化4の本発明化合物における $R^1$ は、通常のエステル交換反応によって任意の炭素数のものに変換が可能である。

【0019】なお、出発物質である化7の化合物は公知であるか、または文献記載の方法に準じて製造することができる[たとえばJ. Org. Chem., 第50巻第8号, 第1239頁(1985年)]。

【0020】

【発明の効果】本発明化合物は、5HT1A受容体を選択的に刺激する。従って、本発明化合物は依存性などの副作用がない抗不安薬、および起立性低血圧症状を示さない降圧薬として有用である。

【0021】

試験例 [5HT1Aおよび $\alpha 1$ 受容体結合実験方法]

5HT1A受容体結合反応はPeroutka [J. Neurochem., 第47巻, 第529頁(1986年)]の方法に準じて行った。ラットを断頭し脳を摘出した後、30倍量の50mMトリス-塩酸(pH7.4)でホモジェナイズした。これを1000×gで5分間遠心し、上清をさらに48000×gで10分間遠心し、沈渣を得た。沈渣を50mMトリス-塩酸(pH7.4)に懸濁させ、再度48000×gで10分間遠心した。この沈渣を0.6mg/mlプロテインとなるように、0.1%アスコルビン酸と10μMパーズリンを含む50mMトリス-塩酸(pH7.4)に懸濁させ、5HT1A受容体標品とした。

【0022】受容体標品1.0mlに1.0nM [ $^3H$ ] 8-ヒドロキシ-2-ジプロピルアミノテトラリンおよび種々濃度の検体を添加し、37℃で10分間反応させた。反応終了後、ガラスフィルター(Whatman社 GF/B)で急速濾過し、フィルターは3mlの50mMトリス-塩酸(pH7.4)で3回洗浄した。フィルター上の放射活性は、液体シンチレーションカウンターにより測定した。検体を添加しないときの放射活性から、10μMのセロトニン存在下に得られる放射活性を差し引き、これをコントロールの特異的結合とした。検体添加時に得られる特異的結合の放射活性からコントロールに対する割合を求め、検体濃度に対してプロットした。コンピューターによるカーブフィッティングから各検体の50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)を計算した。

【0023】 $\alpha 1$ 受容体結合反応はGreengrassとBremner [Eur. J. Pharmacol., 第55巻, 第323頁(1979年)]の方法に準じて行った。ラットを断頭し脳を摘出した後、30倍量の50mMトリス-塩酸(pH7.4)でホモジェナイズした。これを1000×gで5分間遠心し、上清をさらに48000×gで10分間遠心し、沈渣を得た。沈渣を50mMトリス-塩酸(pH7.4)に懸濁させ、再度48000×gで10分間遠心した。この沈渣を1.0mg/mlプロテインとなるように、50mM

トリス-塩酸 (pH 7.4) に懸濁させ、 $\alpha 1$  受容体標品とした。

【0024】受容体標品 1.0 ml に 0.6 nM [ $^3\text{H}$ ] プラゾシンおよび種々濃度の検体を添加し、25℃で30分間反応させた。反応終了後ガラスフィルター (Whatman 社 GF/B) で急速濾過し、フィルターは 3 ml の 50 mM トリス-塩酸 (pH 7.4) で3回洗浄した。フィルター上の放射活性は液体シンチレーションカウンターにより測定した。検体を添加しな\*

\*いときの放射活性から、10  $\mu\text{M}$  のプラゾシン存在下に得られる放射活性を差し引き、これをコントロールの特異的結合とした。検体添加時に得られる放射活性からコントロールに対する割合を求め、検体濃度に対してプロットした。コンピューターによるカーブフィッティングから各検体の 50% 阻害濃度 ( $\text{IC}_{50}$ ) を計算した。結果を表1に示した。

【0025】

【表1】

検 体	$\text{IC}_{50} (\text{nM})$		5HT1A/ $\alpha 1$
	5HT1A	$\alpha 1$	
A	116	748	0.16
B	6.53	49.4	0.13
C	22.1	1630	0.013
ウラビジル	398	741	0.54
ブスピロン	501	1890	0.27

【0026】(注)

A; エチル 3- {2- [4- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジル) ピペラジノ] エチル} インドール-1-アセテート 2塩酸塩

B; エチル 3- {2- [4- (2-メチル-6-ピリジル) ピペラジノ] エチル} インドール-1-アセテート 塩酸塩

C; n-ベンチル 3- {2- [4- (2, 3ジメチルフェニル) ピペラジノ] エチル} インドール-1-アセテート 塩酸塩

【0027】

【実施例】以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。

【0028】実施例1

エチル 3- (2-プロモエチル) インドール-1-アセテート 2.00 g と 1- (2-イソプロピルフェニル) ピペラジン 1.32 g をアセトニトリル 60 ml に溶解し、炭酸カリウム 0.88 g を加え 17 時間加熱還流した。反応液を濾過後、濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトに付した (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 5: 1~2: 1)。減圧下溶媒留去し、残渣をエタノール-エーテル混合液に溶解し 4 規定塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、得られた粗生成物をイソプロピルアルコールより再結晶しエチル 3- (2- [4- (2-イソプロピルフェニル) ピペラジノ] エチル) インドール-1-アセテート 2.137 g を得た。

mp. 175~178℃

【0029】同様に、下記の化合物を合成した。

エチル 3- (2- [4- (4-クロロフェニル) ピペラジノ] エチル) インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 111~112℃

エチル 3- {2- [4- (2-クロロフェニル) ピペラジノ] エチル} インドール-1-アセテート

mp. 99~102℃

エチル 3- {2- [4- (3-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジノ] エチル} インドール-1-アセテート

mp. 76~78℃

【0030】エチル 3- {2- (4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-8-イル) エチル} インドール-1-アセテート

mp. 138~146℃

エチル 3- {2- [4- (2, 3, 4, 5, 6-ヘプタメチルベンゾイル) ピペラジノ] エチル} インドール-1-アセテート

mp. 112~114℃

エチル 3- {2- [4- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジル) ピペラジノ] エチル} インドール-1-アセテート 2塩酸塩

40 mp. 203℃

【0031】エチル 3- {2- [4- (2-ピリミジル) ピペラジノ] エチル} インドール-1-アセテート

mp. 105~106℃

エチル 3- {2- [4- (4-トリフルオロメチル-2-ピリジル) ピペラジノ] エチル} インドール-1-アセテート

mp. 127~129℃

エチル 3- {2- [4- (2-メトキシフェニル) ピペラジノ] エチル} インドール-1-アセテート

50 mp. 124~126℃

【0032】エチル 3-〔2-〔4-(4-クロロベンジル) ピペラジノ〕 エチル〕 インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 135~138℃

エチル 3-〔2-〔4-(6-トリフルオロメチル-2-ピリジル) ピペラジノ〕 エチル〕 インドール-1-アセテート

mp. 98~99℃

エチル 3-〔2-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) エチル〕 インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 211~212℃

【0033】エチル 3-〔2-〔4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル) ピペラジノ〕 エチル〕 インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 199~201℃

エチル 3-〔2-〔4-(3-クロロフェニル) ピペラジノ〕 エチル〕 インドール-1-アセテート

mp. 87~89℃

エチル 3-〔2-〔4-(2-メチルフェニル) ピペラジノ〕 エチル〕 インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 139~142℃

【0034】エチル 3-〔2-(4-フェニルピペラジノ) エチル〕 インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 113~116℃

エチル 3-〔2-〔4-(4-フルオロフェニル) ピペラジノ〕 エチル〕 インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 170~173℃

エチル 3-〔2-〔4-(4-メトキシフェニル) ピペラジノ〕 エチル〕 インドール-1-アセテート

mp. 87~89℃

【0035】エチル 3-〔2-〔4-(2-ケト-1-ベンズイミダゾリル) ピペラジノ〕 エチル〕 インドール-1-アセテート

mp. 96~99℃

エチル 3-〔2-〔4-(2, 3-ジメチルフェニル) ピペラジノ〕 エチル〕 インドール-1-アセテート

塩酸塩

mp. 224~226℃

エチル 3-〔2-〔4-(2, 3-ジメチルフェニル) ピペラジノ〕 エチル〕 -5-メトキシインドール-1-アセテート

mp. 114~116℃

【0036】エチル 3-〔2-〔4-(2-クロロフェニル) ピペラジノ〕 エチル〕 -5-メトキシインドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 216~218℃

エチル 3-〔2-〔4-(4-クロロフェニル) ピペラジノ〕 エチル〕 -5-メトキシインドール-1-アセ

テート

mp. 83~85℃

エチル 3-〔2-〔4-(3-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジノ〕 エチル〕 -5-メトキシインドール-1-アセテート 2塩酸塩

mp. 99~102℃

【0037】エチル 3-〔2-〔4-(2-ピリミジル) ピペラジノ〕 エチル〕 -5-メトキシインドール-1-アセテート

mp. 66~68℃

エチル 3-〔2-〔4-(2-イソプロピルフェニル) ピペラジノ〕 エチル〕 -5-メトキシインドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 153~156℃

エチル 3-〔2-〔4-(2-ピリミジル) ピペラジノ〕 エチル〕 -5-メトキシインドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 158~161℃

エチル 3-〔2-〔4-(4-アセチルフェニル) ピペラジノ〕 エチル〕 インドール-1-アセテート

mp. 97~100℃

【0038】実施例2

エチル 3-(2-プロモエチル) インドール-1-アセテート154mgと1-(5-フルオロ-2-ピリミジニル) ピペラジン100mgをアセトニトリル15mlに溶解し、トリエチルアミン0.077mlを加え、19時間加熱還流した。反応溶液を減圧下溶媒留去し、残渣に水を加え塩化メチレン抽出し、水および重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後濃縮して、シリカゲルカラムクロマトに付した(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=2:1)。得られた粗生成物を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶してエチル 3-〔2-〔4-(5-フルオロ-2-ピリミジル) ピペラジノ〕 エチル〕 インドール-1-アセテート0.144gを得た。

mp. 88~90℃

【0039】同様に、下記の化合物を製造した。

エチル 3-〔2-〔4-(3-フルオロフェニル) ピペラジノ〕 エチル〕 インドール-1-アセテート 塩酸塩

40 mp. 108~111℃

エチル 3-〔2-〔4-(3-ニトロフェニル) ピペラジノ〕 エチル〕 インドール-1-アセテート

mp. 148~151℃

エチル 3-〔2-〔4-(3-メチルフェニル) ピペラジノ〕 エチル〕 インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 92~95℃

【0040】エチル 3-〔2-〔4-(3-メトキシフェニル) ピペラジノ〕 エチル〕 インドール-1-アセテート 2塩酸塩

50 mp. 175~177℃

エチル 3-〔2-〔4-(3-アセチルフェニル) ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 173~176℃

エチル 3-〔2-〔4-(3, 5-ジメトキシフェニル) ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート

塩酸塩

mp. 166~168℃

【0041】エチル 3-〔2-〔4-(3, 5-ジクロロフェニル) ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート

mp. 91~93℃

エチル 3-〔2-〔4-(6-メトキシ-2-ピリジル) ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート

塩酸塩

mp. 141~144℃

エチル 3-〔2-〔4-(2, 5-ジメトキシフェニル) ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート

塩酸塩

mp. 191~193℃

【0042】エチル 3-〔2-〔4-(5-クロロ-2-ピリジル) ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 197~200℃

エチル 3-〔2-〔4-(2-クロロ-6-ピリジル) ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート

塩酸塩

mp. 189~192℃

エチル 3-〔2-〔4-(2-メチル-6-ピリジル) ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート

塩酸塩

mp. 158~161℃

【0043】エチル 3-〔2-〔4-(2-ニトロ-5-チオフェニル) ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 198~200℃

エチル 3-〔2-〔4-(2-ニトロフェニル) ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 94~97℃

エチル 3-〔2-〔4-(3-ベンゾイルフェニル) ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート 塩酸塩

塩酸塩

mp. 85~88℃

【0044】エチル 3-〔2-〔4-〔2-(1-ピリジル) フェニル〕ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 96~99℃

エチル 3-〔2-〔4-(2-メチル-3-ニトロフェニル) ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 169~172℃

エチル 3-〔2-〔4-(2-エチル-6-ピリジル) ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート

塩酸塩

mp. 105~108℃

【0045】エチル 3-〔4-〔4-(2-ピリジル) ピペラジノ〕ブチル〕インドール-1-アセテート

塩酸塩

mp. 132~135℃

10 エチル 3-〔4-〔4-(4-アセチルフェニル) ピペラジノ〕ブチル〕インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 166~168℃

エチル 3-〔4-〔4-(6-メトキシ-2-ピリジル) ピペラジノ〕ブチル〕インドール-1-アセテート

塩酸塩

mp. 116~119℃

20 【0046】エチル 3-〔4-〔4-(6-メチル-2-ピリジル) ピペラジノ〕ブチル〕インドール-1-アセテート しゅう酸塩

mp. 91~94℃

エチル 3-〔4-〔4-(3-クロロ-2-ピリジル) ピペラジノ〕ブチル〕インドール-1-アセテート

塩酸塩

mp. 131~134℃

エチル 3-〔4-〔4-(4-クロロ-2-ピリジル) ピペラジノ〕ブチル〕インドール-1-アセテート

2塩酸塩

mp. 123~126℃

30 【0047】エチル 3-〔3-〔4-(3-メチル-2-ピリジル) ピペラジノ〕プロピル〕インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 155~158℃

エチル 3-〔3-〔4-(4-アセチルフェニル) ピペラジノ〕プロピル〕インドール-1-アセテート 塩酸塩

塩酸塩

mp. 201~203℃

【0048】実施例3

エチル 3-(2-プロモエチル) インドール-1-アセテート16.60gとt-ブチル 1-ピペラジンカルボキシレート10.00gをアセトニトリル300mlに溶解し、炭酸カリウム7.42gを加え、14時間加熱還流した。反応液を濾過し、濾液を減圧下溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトに付した(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=20:1)。減圧下溶媒留去し、得られた粗結晶をヘキサン-酢酸エチルで再結晶し、エチル 3-〔2-〔4-(4-t-ブトキシカルボニル) ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート 塩酸塩17.48gを得た。

50 mp. 78~80℃

## 【0049】実施例4

塩酸ガスを吹き込んだエタノール200ml中に、エチル 3-〔2-〔4-〔4-*t*-ブトキシカルボニル〕ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート14.76gを加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去し、エチル 3-〔2-ピペラジノエチル〕インドール-1-アセテート 2塩酸塩13.92gを得た。

mp. 168~170℃

## 【0050】実施例5

実施例4で得た エチル 3-〔2-ピペラジノエチル〕インドール-1-アセテート 2塩酸塩2.00gとベンゾイルクロライド1.09gを、アセトニトリル250mlに溶解し、トリエチルアミンを12.34g加え、室温で7時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去し、残渣に水を加え、塩化メチレンで抽出し、水および重曹水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後濃縮して、シリカゲルカラムクロマトに付した（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=9：1）。得られた粗生成物をエタノール-エーテル混合液に溶解し、4規定-塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、析出物を濾過後、エタノール-エーテルより再結晶しエチル 3-〔2-〔4-ベンゾイルピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート 塩酸塩1.88gを得た。

mp. 199~202℃

【0051】同様にして、下記の化合物を製造した。

エチル 3-〔2-〔4-〔4-フルオロベンゾイル〕ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 168~171℃

エチル 3-〔2-〔4-〔4-クロロベンゾイル〕ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 212~214℃

## 【0052】実施例6

エチル 3-〔2-〔4-〔2,3-ジメチルフェニル〕ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート 塩酸塩1.00gを、イソプロピルアルコール21mlに溶解し、チタニウムイソプロピネート2.5mlを加え、12時間加熱還流した。減圧下溶媒留去し、塩化メチレン80ml、水3.0mlを加えた後、生成する沈澱物を濾過後、濾液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、シリカゲルカラムクロマトに付した（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=3：1）。得られ

た粗生成物を、エタノール-エーテル混合液に溶解し、4規定-塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、析出物を濾取してイソプロピルアルコールで再結晶してイソプロピル 3-〔2-〔4-〔2,3-ジメチルフェニル〕ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート 塩酸塩0.922gを得た。

mp. 241~243℃

【0053】同様にして下記の化合物を製造した。

10 メチル 3-〔2-〔3-〔1-ピロリルメチル〕ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート

mp. 46~48℃

メチル 3-〔2-〔4-〔3-トリフルオロメチル-2-ピリジル〕ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 90~92℃

*n*-ブチル 3-〔2-〔4-〔2,3-ジメチルフェニル〕ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 175~178℃

20 【0054】イソプロピル 3-〔2-〔4-〔3-メトキシフェニル〕ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 184~186℃

*n*-ヘキシル 3-〔2-〔4-〔2,3-ジメチルフェニル〕ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 202~205℃

30 *n*-ペンチル 3-〔2-〔4-〔2,3-ジメチルフェニル〕ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 204~206℃

【0055】*n*-ペンチル 3-〔2-〔4-〔3-メトキシフェニル〕ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 136~139℃

*n*-ヘキシル 3-〔2-〔4-〔3-メトキシフェニル〕ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 140~143℃

40 メチル 3-〔2-〔4-〔2,3-ジメチルフェニル〕ピペラジノ〕エチル〕インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 216~219℃



フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 471/10	1 0 3	8829-4C		
// A 6 1 K 31/435	A B U	9360-4C		
31/445		9360-4C		
31/47		9360-4C		
31/495	A A E	9360-4C		

(72) 発明者 畑山 勝男  
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製  
薬株式会社内